

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
29 juillet 2004 (29.07.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/062498 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61B 5/055, A61K 49/06, G01R 33/28, 33/485

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003628

(22) Date de dépôt international :
8 décembre 2003 (08.12.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/15826 13 décembre 2002 (13.12.2002) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS [FR/FR]; 3, rue Michel Ange,
F-75794 Paris Cedex 16 (FR). UNIVERSITE VICTOR
SEGALEN BORDEAUX 2 [FR/FR]; 146, rue Léo-Saignat,
F-33076 Bordeaux Cedex (FR).

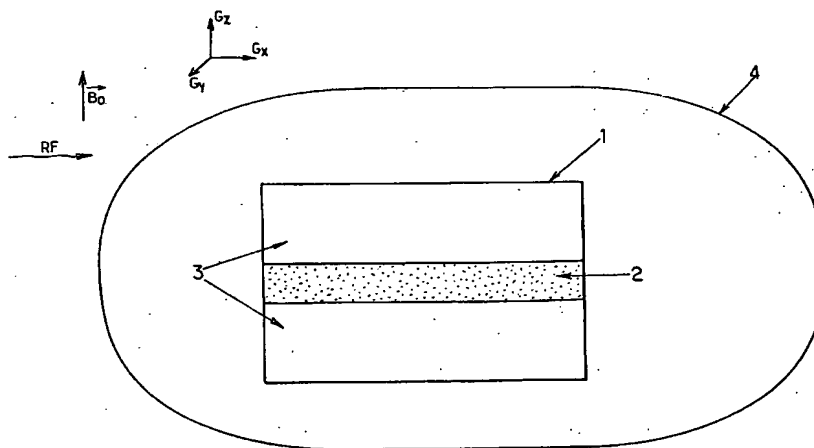
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : FRAN-
CONI, Jean-Michel [FR/FR]; 27 rue Charles Boubes,
F-33700 Mérignac (FR). MIRAUX, Sylvain [FR/FR]; 14
rue Riaud, F-33700 Merignac (FR). THIAUDIERE, Eric
[FR/FR]; 31 rue Grandier-Vazeille, F-33000 Bordeaux
(FR). CANIONI, Paul [FR/FR]; 18 avenue Maurice Faye,
F-33600 Pessac (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR ACQUIRING ELECTROMAGNETIC SIGNALS AND CONTRAST PRODUCT THEREFOR

(54) Titre : PROCEDE D'ACQUISITION DE SIGNAUX ELECTROMAGNETIQUES ET PRODUIT DE CONTRASTE POUR UNE TELLE ACQUISITION



(57) Abstract: The invention concerns a system capable of generating a magnetic induction B_0 comprising gradients (G_x, G_y, G_z) in certain directions, transmitting radio frequency wave pulse sequences (RF) perpendicular to B_0 in a range of adjustable frequencies, and detecting electromagnetic signals received from a body part (4). The method consists in: injecting a contrast product in said body part, capable of being temporarily fixed in an observed zone (1), and comprising an element capable of causing chemical displacement of a resonance frequency of water hydrogen protons; exciting said body part, using a radio frequency wave pulse sequence in a range of frequencies adjusted on the basis of the magnetic induction B_0 and the chemical displacement for some of said waves; detecting the electromagnetic signals received in said body part, substantially corresponding to the magnetic resonance signals of the protons of the observed zone having undergone the chemical displacement.

(57) Abrégé : Un système peut générer une induction magnétique B_0 comprenant des gradients (G_x, G_y, G_z) dans certaines directions, émettre des séquences d'impulsions d'ondes de radiofréquence (RF) perpendiculaires à B_0 dans une gamme de fréquences réglables, et détecter des signaux électromagnétiques reçus depuis une portion

[Suite sur la page suivante]



(74) Mandataires : LOISEL, Bertrand etc.; Cabinet Plasseraud, 65/67 rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 9 (FR).

TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

d'un corps (4). On injecte un produit de contraste dans ladite portion du corps, apte à se fixer provisoirement dans une zone d'étude (1), et comprenant un élément apte à provoquer un déplacement chimique d'une fréquence de résonance de protons de l'hydrogène de l'eau. On excite ladite portion du corps, à l'aide d'une séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence dans une gamme de fréquences réglées en fonction de l'induction magnétique B_0 et du déplacement chimique pour certaines desdites ondes. On détecte des signaux électromagnétiques reçus de ladite portion du corps, correspondant sensiblement à des signaux de résonance magnétique des protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique.

**PROCEDE D'ACQUISITION DE SIGNAUX ELECTROMAGNETIQUES ET
PRODUIT DE CONTRASTE POUR UNE TELLE ACQUISITION**

La présente invention concerne l'acquisition de signaux électromagnétiques. Elle concerne plus particulièrement l'acquisition de tels signaux reçus depuis une portion d'un corps, en particulier d'un corps humain ou animal, en réponse à une sollicitation électromagnétique externe.

Différentes méthodes d'acquisition de signaux sont connues, notamment dans le domaine de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces méthodes ont des caractéristiques communes.

Elles consistent généralement à soumettre le corps considéré à une induction magnétique B_0 de forte intensité, typiquement entre 0,1 et 3 Tesla. Cette induction a pour effet d'orienter les moments magnétiques des protons de l'hydrogène contenu dans les molécules d'eau du corps dans une direction proche de la direction principale de l'induction magnétique B_0 .

La portion du corps imagée est alors soumise à une onde de radiofréquence appliquée perpendiculairement à l'induction magnétique B_0 et dont la fréquence est typiquement réglée à la fréquence de Larmor de précession du noyau d'hydrogène dans l'induction magnétique B_0 considérée. Cette fréquence est proportionnelle à l'intensité de l'induction magnétique B_0 et a pour spécificité de faire entrer en résonance les protons de l'hydrogène contenu dans les molécules d'eau du corps. A titre d'exemple, pour une induction B_0 de 1 Tesla, la fréquence de Larmor correspondante est voisine de 42 MHz.

Immédiatement après l'émission de cette onde de radiofréquence, les moments magnétiques ayant été soumis à l'onde se mettent à osciller autour de leur position d'équilibre pour reprendre une position dans leur direction d'origine, proche de celle de l'induction magnétique B_0 . Ce phénomène est connu sous le nom de relaxation des protons.

Pendant la relaxation, chaque proton de l'eau entré en résonance crée de ce fait un signal électromagnétique relativement faible, appelé signal de résonance magnétique. Une détection de ce signal peut alors être faite grâce à

un module de détection approprié.

Des gradients de l'induction magnétique B_0 peuvent être utilisés dans différentes directions de l'espace, de manière à avoir des valeurs d'induction différentes entre deux points de l'espace correspondant chacun à un volume
5 élémentaire du corps considéré.

L'utilisation de gradients de l'induction magnétique B_0 permet donc la localisation spatiale du signal. L'étape de codage de l'espace par les gradients s'effectue entre l'excitation des protons et le recueil du signal de résonance magnétique.

10 Ces principes de base donnent lieu à des méthodes d'exploitation différentes de manière à permettre la réalisation d'une image sélective pour un élément choisi du corps observé, par exemple un vaisseau sanguin.

Dans une première méthode dite du « temps de vol », les ondes de radiofréquence sont émises de façon répétée et régulière, dans un train
15 d'impulsions. La répétition de ces ondes est réglée pour être suffisamment fréquente pour que la relaxation des protons n'ait pas le temps de s'exécuter entièrement avant l'émission de l'onde suivante. Ce phénomène de saturation implique que le signal de résonance magnétique est fortement réduit. Il permet
20 quasiment d'éliminer les signaux émis par les protons immobiles, c'est-à-dire typiquement les protons faisant partie de tissus du corps considéré.

En revanche, des protons mobiles qui pénètrent dans la zone considérée sans avoir été soumis précédemment au train d'impulsions, entrent en résonance et créent un hypersignal de résonance magnétique qu'il est possible de détecter. Les protons mobiles sont typiquement les protons
25 contenus dans l'eau du sang en circulation.

Cette méthode du temps de vol permet donc de distinguer les protons mobiles relaxés et les protons immobiles saturés et permet ainsi d'isoler un signal sélectif correspondant par exemple à une activité sanguine. Les applications de cette méthode se situent en particulier dans le domaine de
30 l'angiographie, puisqu'elle permet de détecter un signal provenant d'un vaisseau sanguin notamment.

Elle est cependant limitée à l'analyse de vaisseaux sanguins de faible longueur et à débit élevé, puisque, dans le cas contraire, les protons contenus dans le sang circulant dans ces vaisseaux subissent rapidement une saturation, comme les protons des tissus environnants.

5 Une deuxième méthode dite de « contraste de phase » tire profit de la relation existant entre la phase du signal de résonance magnétique détecté et la vitesse de déplacement des protons dans le corps considéré pour permettre une détection des vaisseaux sanguins à l'intérieur du corps. Cette méthode présente toutefois des inconvénients, dans la mesure où une estimation
10 préalable de la vitesse de circulation dans les vaisseaux est nécessaire. En outre, la phase étant une quantité s'exprimant à 2π près, une ambiguïté demeure sur la vitesse effective déduite à partir d'un signal de résonance magnétique.

Ces deux premières méthodes sont donc basées sur des
15 caractéristiques liées à un déplacement, notamment du sang dans le corps. Elles trouvent ainsi une application dans le domaine de l'angiographie. En revanche, elles ne permettent pas de détecter un élément statique ou quasi statique particulier du corps. Elles ne peuvent donc pas servir de base à la constitution d'une image pour un organe ou pour un type de cellule particulier.

20 Une troisième méthode s'est imposée ces dernières années dans le domaine de l'angiographie. Elle comprend une étape d'injection d'un produit de contraste dans un corps. En général, le produit de contraste utilisé est le Gadolinium fixé à un chélateur comme le DOTA (ou tétra-azacyclododécane-tétra-acétate), ou le DTPA (ou diéthylène-triamine-penta-acétate). Le chélateur
25 est une cage moléculaire entourant le Gadolinium et permettant de limiter sa toxicité pour le corps où il est injecté. Ce produit a pour effet de diminuer le temps de relaxation des protons qui se trouvent à proximité. En effet, le produit de contraste contient des électrons célibataires non appariés ayant un effet paramagnétique qui agit sur les protons de l'eau.

30 Cette augmentation de la relaxation des protons permet de limiter la saturation dans la zone où le produit injecté se situe. Le signal de résonance magnétique résultant est donc fortement augmenté. A l'inverse, les protons

n'étant pas à proximité immédiate du Gadolinium conservent un temps de relaxation inchangé et génèrent donc un signal de résonance magnétique inférieur.

5 Dans un premier temps après injection, le produit de contraste se déplace dans les vaisseaux sanguins, sans être absorbé par les tissus environnants. Une détection des signaux de résonance magnétique permet donc une distinction entre les vaisseaux sanguins et les tissus environnants ainsi que la constitution d'une image faisant apparaître cette distinction.

10 Cependant, cette technique présente également des inconvénients. En particulier, le Gadolinium paramagnétique, en plus de son action sur le temps de relaxation des protons, crée des micro gradients d'induction magnétique entraînant des distorsions locales de l'induction magnétique auquel est soumis le corps. Les fréquences des ondes émises sont dispersées. Cet effet peut provoquer la perte de certains signaux. Dans le cas où les signaux de
15 résonance magnétique sont utilisés pour constituer une image d'une zone du corps considéré, celle-ci sera donc difficile à interpréter. Il en résulte une limitation de la résolution spatiale des images obtenues par cette technique : cette méthode ne permet pas une suppression totale des signaux issus des tissus dépourvus de produit de contraste.

20 Un but de la présente invention est de fournir une méthode d'acquisition de signaux de résonance magnétique limitant les problèmes rencontrés dans les techniques ci-dessus.

Un autre but de l'invention est de permettre une acquisition des signaux depuis une zone d'étude choisie, indépendamment de son type. Par
25 exemple, la zone d'étude peut contenir des protons sensiblement mobiles ou sensiblement immobiles. Il peut s'agir d'un vaisseau sanguin, d'un réseau vascularisé, mais aussi d'un organe, d'un ensemble de cellules, ou autre.

L'invention propose ainsi un procédé d'acquisition de signaux électromagnétiques reçus depuis une portion au moins d'un corps placé dans
30 un système comprenant des moyens pour générer une induction magnétique B_0 , ladite induction magnétique comprenant des gradients dans certaines directions de l'espace, des moyens pour émettre des séquences d'impulsions

d'ondes de radiofréquence perpendiculaires à l'induction magnétique B_0 dans une gamme de fréquences réglables et des moyens pour détecter des signaux électromagnétiques reçus depuis ladite portion du corps. Le procédé comprend les étapes suivantes :

5 /a/ injecter une quantité de produit de contraste dans ladite portion du corps, apte à se fixer provisoirement ou à transiter dans une zone d'étude de ladite portion du corps, ledit produit de contraste comprenant au moins un élément apte à provoquer un déplacement chimique d'une fréquence de résonance de protons de l'hydrogène de l'eau ;

10 /b/ exciter ladite portion du corps, à l'aide d'une séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence dans une gamme de fréquences réglées en fonction de l'induction magnétique B_0 et du déplacement chimique pour certaines au moins desdites ondes de radiofréquence ;

15 /c/ détecter, en cohérence avec l'excitation de l'étape /b/, des signaux électromagnétiques reçus de ladite portion du corps, lesdits signaux correspondant sensiblement à des signaux de résonance magnétique des protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique.

Le déplacement chimique assuré par le produit de contraste entraîne un décalage de la fréquence de résonance des protons de l'hydrogène
20 contenus dans l'eau à proximité du produit de contraste injecté. Ce décalage en fréquence permet d'obtenir un signal sélectif des protons déplacés chimiquement lors d'une sollicitation radiofréquentielle tenant compte de ce décalage. Un tel signal sélectif peut avantageusement servir de base à la constitution d'une image.

25 La zone d'étude envisagée ici peut être de différents types, comme par exemple un vaisseau sanguin, un ensemble de cellules exprimant un gène, une zone tumorale, ou autre.

L'invention propose également un produit de contraste destiné à être injecté dans une portion au moins d'un corps en vue d'une acquisition de
30 signaux électromagnétiques depuis ladite portion du corps. Ce produit comprend au moins un élément apte à provoquer un déplacement chimique d'une fréquence de résonance de protons de l'hydrogène de l'eau.

L'élément compris dans le produit de contraste peut être avantageusement un lanthanide, par exemple du Dysprosium, du Praséodyme et/ou de l'Europium éventuellement fixés à un chélateur, ou tout autre élément capable d'induire une modification de la fréquence de résonance.

5 D'autres particularités et avantages de la présente invention apparaîtront dans la description ci-après d'exemples de réalisation non limitatifs, en référence au dessin annexé, dans lequel la figure unique est une représentation simplifiée d'une zone d'étude à laquelle l'invention est appliquée.

10 Selon l'invention, une quantité de produit de contraste est injectée dans un corps 4, qui peut être par exemple un corps humain ou animal, mais qui peut également être un corps inerte. L'injection est faite de manière à ce que le produit de contraste se fixe au moins provisoirement ou transite dans une zone d'étude 1. Dans le cas d'un corps humain par exemple, le produit de contraste
15 peut être injecté par voie intraveineuse. La zone d'étude peut alors comprendre un vaisseau sanguin 2 par lequel le produit de contraste transite, ainsi que les tissus 3 qui avoisinent ce vaisseau.

Les différentes étapes du procédé décrit ci-après doivent avoir lieu rapidement après injection du produit de contraste de manière à ce que ce
20 dernier reste essentiellement confiné dans la zone pour laquelle on souhaite recueillir un signal de résonance magnétique, c'est-à-dire dans l'exemple illustré sur la figure, le vaisseau 2, mais pas les tissus 3 qui l'entourent.

Le produit de contraste utilisé selon l'invention a comme propriété d'effectuer un déplacement chimique sur les protons de l'hydrogène se
25 trouvant à sa proximité. En effet, un tel produit contient des atomes, dont le nuage électronique est susceptible de modifier l'induction magnétique locale subie par le noyau observé. Les protons se trouvant à proximité du produit de contraste, par exemple les protons contenus dans l'hydrogène de l'eau du sang circulant dans le vaisseau 2, sont soumis à cette induction magnétique.

30 Si les protons en contact avec le produit de contraste sont soumis à une induction magnétique B_0 , leur fréquence de résonance n'est plus la fréquence de Larmor ν_0 proportionnelle à l'amplitude de B_0 , mais une

fréquence ν_1 décalée par rapport à ν_0 . A titre illustratif, si le déplacement chimique créé par le produit de contact est de 3,5 parties par millions (ppm), on a la relation fréquentielle suivante : $\nu_1 - \nu_0 = 3,5 \cdot 10^{-6} \times \nu_0$. Pour une induction magnétique $B_0 = 1,5$ T, on a une fréquence de Larmor $\nu_0 = 63$ MHz et on obtient donc un décalage fréquentiel $\nu_1 - \nu_0 \approx 220$ Hz, entre les protons à proximité ou non du produit de contraste.

Il faut noter que la propriété de déplacement chimique n'est pas inhérente à tous les produits. En particulier, le Gadolinium, utilisé couramment comme agent de contraste pour ses propriétés de réduction du temps de relaxation des protons comme expliqué en introduction, ne provoque pratiquement pas de déplacement chimique. En revanche, trois autres éléments de la famille des lanthanides sont remarquables pour leur action de déplacement chimique. Il s'agit du Dysprosium (Dy), du Praséodyme (Pr) et de l'Europium (Eu).

Par exemple, pour ce qui est du Dysprosium, le déplacement chimique créé Δ (en ppm) est proportionnel à la concentration de Dysprosium (en milli moles par litre), avec un coefficient de proportionnalité de 0,185, soit $\Delta = 0,185 \times [\text{Dy}]$.

De façon classique, on utilise des cages pour entourer les lanthanides de manière à limiter leur toxicité, comme c'était le cas pour le Gadolinium. Ces cages sont typiquement des chélateurs comme le DOTA ou le DTPA. Le produit de contraste utilisé est donc avantageusement un chélate de lanthanide apte à générer un déplacement chimique, tels que Dy-DOTA, Dy-DTPA, Pr-DOTA ou Pr-DTPA.

Le corps 4 est placé, immédiatement avant ou après injection du produit de contraste, dans un système qui entoure une portion du corps et qui est capable de générer une induction magnétique B_0 de forte amplitude. Cette induction comprend des gradients dans des directions principales de l'espace en fonction du type d'information qu'on souhaite acquérir. Par exemple, si l'on veut obtenir des signaux de résonance magnétique pour des volumes élémentaires dans l'espace à trois dimensions, il conviendra d'introduire des gradients de codage G_x , G_y et G_z de l'induction magnétique B_0 dans trois

directions (x, y, z) principales perpendiculaires de l'espace, de façon connue en soi. Par cette technique, on assure des valeurs d'induction magnétique différentes entre des volumes élémentaires du corps 4.

5 Le système dans lequel est placé le corps 4 possède également un émetteur de séquences d'impulsions d'ondes de radiofréquence dans une gamme de fréquences réglables pouvant être plus ou moins sélective, selon la durée d'émission des ondes correspondantes. Ces ondes RF sont émises perpendiculairement à la direction de l'induction magnétique B_0 . Lorsqu'une
10 onde est émise à une fréquence correspondant à la fréquence de résonance des protons, ces derniers sont alors sortis de leur position d'équilibre dans une direction proche de celle de l'induction B_0 , puis ils reviennent progressivement dans cette position d'équilibre.

Selon l'invention, les protons à proximité du produit de contraste injecté ont une fréquence de résonance décalée par rapport à la fréquence de Larmor
15 habituelle. On tire alors profit de cette particularité pour recueillir des signaux électromagnétiques seulement depuis ces protons déplacés chimiquement.

Pour cela, au moins deux méthodes peuvent être envisagées. Selon un premier mode de réalisation, on émet une séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence avec une fréquence réglée sélectivement à la valeur de la
20 fréquence décalée du fait du déplacement chimique, c'est-à-dire ν_1 selon la notation adoptée plus haut.

A l'issue de chaque émission d'une séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence, un module de réception détecte et évalue le signal de résonance magnétique émis. Selon le principe exposé ci-dessus, seuls les
25 protons du vaisseau 2 de l'exemple illustré sur la figure entrent en résonance et génèrent un signal de résonance magnétique. Les autres protons qui ne sont pas à proximité du produit de contraste injecté, c'est-à-dire typiquement les protons présents dans les tissus 3, ne génèrent quasiment aucun signal.

Ainsi, si l'on effectue une image de la zone d'étude 1, par exemple
30 dans un plan de l'espace, en tirant profit des gradients de l'induction magnétique, et où chaque point de l'image correspond sensiblement à une valeur de signal détectée, en fonction de sa position géographique dans le plan

considéré selon un codage spatial classique, on peut nettement distinguer les zones où le produit de contraste s'est fixé. On obtient ainsi une image où le vaisseau 2 sera visible, tandis que les tissus 3 seront invisibles.

5 Ce mode de réalisation est donc tout-à-fait avantageux. Il présente cependant l'inconvénient de nécessiter une séquence d'émissions radiofréquence sélectives en fréquence, ce qui impose une durée d'émission importante. Lorsque la zone d'étude est importante, la durée d'acquisition des signaux peut s'avérer pénalisante.

10 Un deuxième mode de réalisation avantageux permet de limiter la durée d'acquisition des signaux de résonance magnétique. Il consiste à utiliser une séquence d'émission d'impulsions d'ondes de radiofréquence, comprenant une première série d'impulsions d'ondes sélectives réglée à une fréquence correspondant sensiblement à la fréquence de Larmor pour les protons de l'eau non déplacés chimiquement, c'est-à-dire les protons des tissus 3 dans
15 l'exemple illustré. Ces ondes sont émises avec une durée suffisante pour saturer les protons concernés, si bien que ces protons n'émettent plus de signal de résonance magnétique significatif à l'issue de la première série d'impulsions d'ondes.

20 La séquence d'émission d'ondes de radiofréquence comprend en outre une seconde série d'impulsions d'ondes peu sélectives en fréquence, chaque onde de la séquence étant émise sur une courte durée. La gamme de fréquences couverte par ces ondes comprend la fréquence de résonance des protons déplacés chimiquement, c'est-à-dire des protons du vaisseau 2. Ainsi, seuls ces derniers protons entreront en résonance à l'émission de la seconde
25 série d'ondes, les protons des tissus 3 étant saturés. Cela permet de recueillir rapidement les signaux en provenance des seuls protons du vaisseau 2.

De cette façon, on isole avec précision les signaux émis par les protons déplacés chimiquement. De plus, les produits de contraste utilisés avec du Dysprosium, du Praséodyme ou de l'Europium n'ont qu'une action
30 limitée sur la distorsion de l'induction magnétique dans la zone d'étude, par création de micro gradients d'induction magnétique, contrairement au Gadolinium. Les images obtenues par application de cette technique ont donc

potentiellement une résolution spatiale supérieure aux techniques connues utilisant les chélates de Gadolinium.

Comme cela a été décrit plus haut, on connaît le déplacement chimique engendré par une injection du produit de contraste, par exemple le Dysprosium, en fonction de la concentration de ce dernier. Cette connaissance préalable peut permettre de sélectionner précisément la fréquence de l'onde à émettre dans la zone d'étude. Toutefois, dans un autre mode de réalisation avantageux, il est possible de déterminer la fréquence résultant du déplacement chimique sans connaissance préalable. Pour cela, on soumet la zone d'étude 1 du corps 4 à des ondes successives dans un large spectre de radiofréquences et l'on détecte les signaux de résonance magnétique générés par la zone d'étude en réaction à chacune de ces ondes. On en déduit alors la fréquence principale qui fait entrer en résonance les protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique.

On a considéré jusque là que la zone d'étude 1, illustrée sur la figure, comprenait un vaisseau sanguin 2 entouré par des tissus 3. Cette représentation permet d'envisager des applications de la présente invention dans le domaine de l'angiographie.

Cependant, l'invention peut également s'appliquer à d'autres types de zones d'étude. En particulier, la zone d'étude peut comprendre une cible, qui peut être par exemple une cellule, une molécule, une protéine, ou un ensemble de cibles du corps considéré, tel qu'un ensemble de cellules exprimant un gène.

Dans ce cas de figure, on attache avantageusement une molécule ciblant connue au produit de contraste injecté dans le corps, de manière à ce que ce dernier se fixe provisoirement au niveau de la cible. Les étapes décrites précédemment peuvent alors être mises en œuvre, de façon à acquérir des signaux de résonance magnétique en provenance de la cible uniquement, à l'exclusion de certains tissus environnants dans lesquels le produit de contraste ne s'est pas fixé. Ce mode de réalisation est particulièrement avantageux et trouve des applications dans le domaine de l'imagerie cellulaire et moléculaire, par exemple pour étudier in vivo l'expression de gènes, pour localiser une

activité biologique particulière, ou autre.

La zone d'étude peut aussi être une zone d'angiogenèse, par exemple une zone tumorale. Une telle zone comprend généralement un réseau vascularisé, dont l'indice de vascularisation donne une indication sur le caractère malin ou bénin de la tumeur.

Dans un mode de réalisation, l'invention permet de déterminer un tel indice de vascularisation. A cet effet, le chélate de lanthanide utilisé comme produit de contraste, est injecté pour se fixer provisoirement dans la zone tumorale. Comme décrit précédemment, on peut effectuer un spectre dans cette zone d'étude, c'est-à-dire émettre des ondes de radiofréquence successives à l'intérieur d'un large spectre de fréquences. On en déduit la fréquence de résonance des protons situés dans le réseau vascularisé présent dans la zone tumorale, qui est sensiblement la fréquence pour laquelle on a recueilli des signaux de résonance magnétique (en dehors de la fréquence de Larmor classique des protons de l'eau n'ayant pas subi de déplacement chimique). Avantageusement, cette opération peut être effectuée à plusieurs reprises à des instants successifs pour permettre de suivre une évolution dans le temps de cette fréquence de résonance.

Comme cela a été indiqué plus haut, le déplacement chimique provoqué par le produit de contraste, par exemple à base de Dysprosium, est proportionnel à la concentration du Dysprosium. La détermination de la fréquence de résonance dans la zone tumorale, qui est elle-même proportionnelle au déplacement chimique, donne alors une indication de la concentration de produit de contraste fixé dans la zone étudiée. On comprend donc que cette indication constitue un indice de vascularisation, pouvant être pris en compte dans une analyse ultérieure de la tumeur.

De la même façon que dans les cas précédents, une acquisition des signaux de résonance magnétique provenant de la zone tumorale peut être effectuée, de manière à caractériser plus en détail le réseau vascularisé présent dans la zone tumorale. Une image de la zone peut également être obtenue à partir de cette acquisition.

REVENDICATIONS

1. Procédé d'acquisition de signaux électromagnétiques reçus depuis une portion au moins d'un corps (4) placé dans un système comprenant des moyens pour générer une induction magnétique B_0 , ladite induction magnétique comprenant des gradients (G_x, G_y, G_z) dans certaines directions de l'espace, des moyens pour émettre des séquences d'impulsions d'ondes de radiofréquence (RF) perpendiculaires à l'induction magnétique B_0 dans une gamme de fréquences réglables et des moyens pour détecter des signaux électromagnétiques reçus depuis ladite portion du corps, le procédé comprenant les étapes suivantes :
- 5 /a/ injecter une quantité de produit de contraste dans ladite portion du corps, apte à se fixer provisoirement ou à transiter dans une zone d'étude (1) de ladite portion du corps, ledit produit de contraste comprenant au moins un élément apte à provoquer un déplacement chimique d'une fréquence de résonance de protons de l'hydrogène de l'eau ;
- 15 /b/ exciter ladite portion du corps, à l'aide d'une séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence dans une gamme de fréquences réglées en fonction de l'induction magnétique B_0 et du déplacement chimique pour certaines au moins desdites ondes de radiofréquence ;
- 20 /c/ détecter, en cohérence avec l'excitation de l'étape /b/, des signaux électromagnétiques reçus de ladite portion du corps, lesdits signaux correspondant sensiblement à des signaux de résonance magnétique des protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique.
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'élément apte à provoquer un déplacement chimique et compris dans le produit de contraste comprend un lanthanide.
- 25 3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel le lanthanide est choisi parmi l'un au moins du Dysprosium, du Praséodyme et de l'Europium.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le produit de contraste comprend en outre une cage incorporant l'élément apte à provoquer un déplacement chimique, telle que du DOTA ou du DTPA.
- 5 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant en outre une étape de constitution d'une image à partir des signaux électromagnétiques reçus de ladite portion du corps détectés, selon un codage spatial dépendant des gradients (G_x, G_y, G_z) de ladite induction magnétique.
- 10 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel ladite séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence comprend une première série d'impulsions d'ondes ayant une fréquence réglée sélectivement en fonction de l'induction magnétique B_0 , suivie d'une seconde série d'impulsions d'ondes dans une gamme de fréquences peu sélective réglées en
15 fonction de l'induction magnétique B_0 et du déplacement chimique.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ladite zone d'étude (1) comprend un ensemble de vaisseaux sanguins.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans
20 lequel le produit de contraste est injecté avec une molécule ciblant apte à se fixer sur au moins une cible faisant partie de la zone d'étude (1).
9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel la cible est un ensemble de cellules exprimant un gène de ladite portion du corps.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes,
25 comprenant une étape supplémentaire, à l'issue de l'étape /a/, d'irradiation de ladite portion du corps par un spectre de radiofréquences et de détection des fréquences de signaux électromagnétiques reçus, pour en déduire une fréquence de résonance des protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique.

11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel la zone d'étude (1) comprend une zone tumorale de ladite portion du corps et dans lequel on déduit de la fréquence de résonance des protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique une indication de la concentration de produit de
5 contraste fixé ou transitant dans la zone tumorale, cette indication étant un indice de vascularisation de ladite zone tumorale.
12. Produit de contraste destiné à être injecté dans une portion au moins d'un corps (4) en vue d'une acquisition de signaux électromagnétiques depuis ladite portion du corps, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un
10 élément apte à provoquer un déplacement chimique d'une fréquence de résonance de protons de l'hydrogène de l'eau.
13. Produit de contraste selon la revendication 12, dans lequel l'élément apte à provoquer un déplacement chimique comprend un lanthanide.
14. Produit de contraste selon la revendication 13, dans lequel le
15 lanthanide est choisi parmi l'un au moins du Dysprosium, du Praséodyme et de l'Europium.
15. Produit de contraste selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, comprenant en outre une cage incorporant l'élément apte à provoquer un déplacement chimique, telle que du DOTA ou du DTPA.

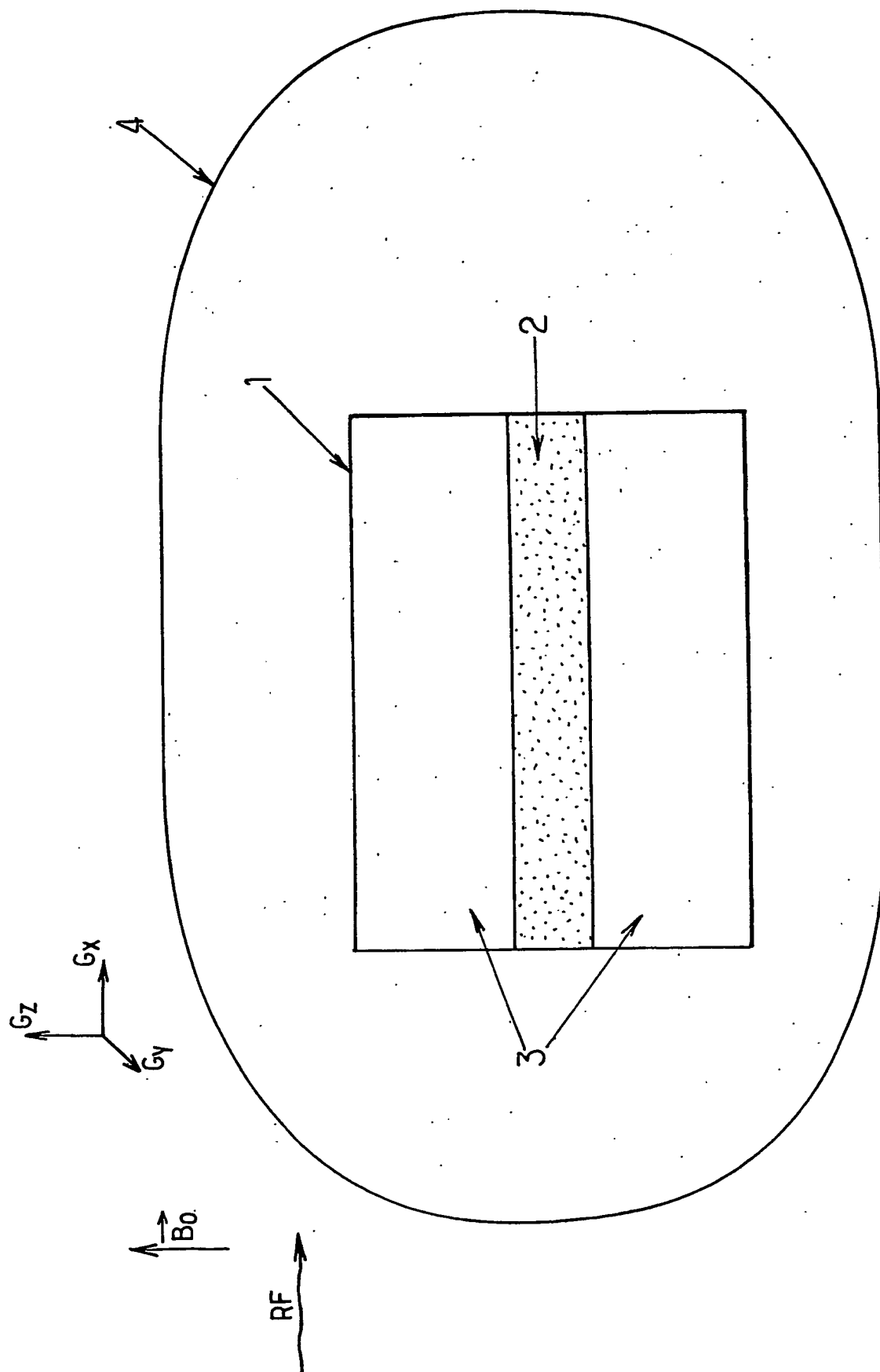


FIG. unique

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR/03628

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61B5/055 A61K49/06 G01R33/28 G01R33/485

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61B A61K G01R

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 135 125 A (DU PONT) 27 March 1985 (1985-03-27) the whole document	1-15
X	WO 95/17910 A (AIME SILVIO ;BOTTA MARIO (IT); DIBRA SPA (IT); BRACCO SPA (IT); CA) 6 July 1995 (1995-07-06) the whole document.	1-15
X	US 5 861 140 A (PENG WEI-JUN ET AL) 19 January 1999 (1999-01-19) column 1, lines 6-10 column 2, lines 39-63 column 6, lines 16-29	12-15
	- / - -	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 May 2004

Date of mailing of the international search report

25.05.2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dhervé, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03628

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 738 837 A (EGE THORFINN ET AL) 14 April 1998 (1998-04-14) column 3, line 60 - column 4, line 4 column 5, line 66 - column 6, line 59 -----	12-15
X	US 5 628 982 A (LAUFFER RANDALL B ET AL) 13 May 1997 (1997-05-13) abstract column 13, lines 43-59 -----	12-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 03/03628

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see additional sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.1

Although claims 1 to 11 relate to a diagnostic method applied to the human or animal body or a method for treatment of the human or animal body by surgery, the search was carried out in respect of the specific case of a procedure applied to an inert body as mentioned in lines 10-12 on page 6 of the description.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ormat patent family members

International Application No

PCT/FR 03628

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0135125	A	27-03-1985	AU 573611 B2 16-06-1988
		AU 3180484 A 14-02-1985	
		CA 1242643 A1 04-10-1988	
		EP 0135125 A2 27-03-1985	
		GR 80104 A1 14-12-1984	
		JP 60058136 A 04-04-1985	
WO 9517910	A	06-07-1995	IT 1265440 B1 22-11-1996
		DE 69430758 D1 11-07-2002	
		DE 69430758 T2 19-09-2002	
		WO 9517910 A2 06-07-1995	
		EP 0735900 A1 09-10-1996	
		JP 9502734 T 18-03-1997	
US 5861140	A	19-01-1999	WO 9822148 A1 28-05-1998
US 5738837	A	14-04-1998	US 5628983 A 13-05-1997
		AT 139449 T 15-07-1996	
		AU 655175 B2 08-12-1994	
		AU 7565591 A 30-10-1991	
		CA 2079688 A1 03-10-1991	
		DE 69120403 D1 25-07-1996	
		DE 69120403 T2 31-10-1996	
		DK 523116 T3 15-07-1996	
		WO 9115243 A1 17-10-1991	
		EP 0523116 A1 20-01-1993	
		EP 0727224 A2 21-08-1996	
		ES 2088492 T3 16-08-1996	
		FI 924396 A 30-09-1992	
		GR 3020563 T3 31-10-1996	
		HU 62489 A2 28-05-1993	
		JP 6507371 T 25-08-1994	
		KR 217208 B1 01-09-1999	
		NO 923821 A 19-11-1992	
		RU 2102082 C1 20-01-1998	
		US 5384109 A 24-01-1995	
US 5628982	A	13-05-1997	US 5527522 A 18-06-1996
		US 5422096 A 06-06-1995	
		US 5318771 A 07-06-1994	
		US 5250285 A 05-10-1993	
		US 4880008 A 14-11-1989	
		US 4899755 A 13-02-1990	
		AT 173336 T 15-11-1998	
		CA 2065290 A1 01-03-1991	
		DE 69032761 D1 17-12-1998	
		DE 69032761 T2 22-04-1999	
		EP 0489869 A1 17-06-1992	
		HK 1012707 A1 12-05-2000	
		JP 5503072 T 27-05-1993	
		WO 9103200 A1 21-03-1991	
		AT 143241 T 15-10-1996	
		CA 1264663 A1 23-01-1990	
		DE 3650572 D1 31-10-1996	
		DE 3650572 T2 17-04-1997	
		EP 0222886 A1 27-05-1987	
		EP 0722739 A1 24-07-1996	
		HK 1000311 A1 27-02-1998	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR/03628

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5628982	A	JP 10152447 A	09-06-1998
		JP 8019005 B	28-02-1996
		JP 62503034 T	03-12-1987
		JP 2002220348 A	09-08-2002
		LV 11981 A	20-03-1998
		LV 11981 B	20-06-1998
		SG 43886 A1	14-11-1997
		WO 8606605 A1	20-11-1986

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

VERSION CORRIGÉE

Demander internationale No
PCT/FI/03628

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61B5/055 A61K49/06 G01R33/28 G01R33/485

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61B A61K G01R

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 135 125 A (DU PONT) 27 mars 1985 (1985-03-27) le document en entier	1-15
X	WO 95/17910 A (AIME SILVIO ;BOTTA MARIO (IT); DIBRA SPA (IT); BRACCO SPA (IT); CA) 6 juillet 1995 (1995-07-06) le document en entier	1-15
X	US 5 861 140 A (PENG WEI-JUN ET AL) 19 janvier 1999 (1999-01-19) colonne 1, ligne 6-10 colonne 2, ligne 39-63 colonne 6, ligne 16-29	12-15
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 mai 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25.05.2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Dhervé, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR/03628

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 738 837 A (EGE THORFINN ET AL) 14 avril 1998 (1998-04-14) colonne 3, ligne 60 - colonne 4, ligne 4 colonne 5, ligne 66 - colonne 6, ligne 59 -----	12-15
X	US 5 628 982 A (LAUFFER RANDALL B ET AL) 13 mai 1997 (1997-05-13) abrégé colonne 13, ligne 43-59 -----	12-15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR 03/03628

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
voir FEUILLE ANNEXÉE PCT/ISA/210
2. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.1

Bien que les revendications 1-11 concernent une méthode de diagnostic appliquée au corps humain ou animal/ une méthode de traitement chirurgical du corps humain ou animal, la recherche a été effectuée en considérant le cas spécifique d'un procédé appliqué à un corps inerte tel que mentionné dans la description à la page 6, lignes 10-12.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR/03628

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0135125	A	27-03-1985	AU 573611 B2	16-06-1988
			AU 3180484 A	14-02-1985
			CA 1242643 A1	04-10-1988
			EP 0135125 A2	27-03-1985
			GR 80104 A1	14-12-1984
			JP 60058136 A	04-04-1985

WO 9517910	A	06-07-1995	IT 1265440 B1	22-11-1996
			DE 69430758 D1	11-07-2002
			DE 69430758 T2	19-09-2002
			WO 9517910 A2	06-07-1995
			EP 0735900 A1	09-10-1996
			JP 9502734 T	18-03-1997

US 5861140	A	19-01-1999	WO 9822148 A1	28-05-1998

US 5738837	A	14-04-1998	US 5628983 A	13-05-1997
			AT 139449 T	15-07-1996
			AU 655175 B2	08-12-1994
			AU 7565591 A	30-10-1991
			CA 2079688 A1	03-10-1991
			DE 69120403 D1	25-07-1996
			DE 69120403 T2	31-10-1996
			DK 523116 T3	15-07-1996
			WO 9115243 A1	17-10-1991
			EP 0523116 A1	20-01-1993
			EP 0727224 A2	21-08-1996
			ES 2088492 T3	16-08-1996
			FI 924396 A	30-09-1992
			GR 3020563 T3	31-10-1996
			HU 62489 A2	28-05-1993
			JP 6507371 T	25-08-1994
			KR 217208 B1	01-09-1999
			NO 923821 A	19-11-1992
			RU 2102082 C1	20-01-1998
			US 5384109 A	24-01-1995

US 5628982	A	13-05-1997	US 5527522 A	18-06-1996
			US 5422096 A	06-06-1995
			US 5318771 A	07-06-1994
			US 5250285 A	05-10-1993
			US 4880008 A	14-11-1989
			US 4899755 A	13-02-1990
			AT 173336 T	15-11-1998
			CA 2065290 A1	01-03-1991
			DE 69032761 D1	17-12-1998
			DE 69032761 T2	22-04-1999
			EP 0489869 A1	17-06-1992
			HK 1012707 A1	12-05-2000
			JP 5503072 T	27-05-1993
			WO 9103200 A1	21-03-1991
			AT 143241 T	15-10-1996
			CA 1264663 A1	23-01-1990
			DE 3650572 D1	31-10-1996
			DE 3650572 T2	17-04-1997
			EP 0222886 A1	27-05-1987
			EP 0722739 A1	24-07-1996
			HK 1000311 A1	27-02-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03628

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5628982 A		JP 10152447 A	09-06-1998
		JP 8019005 B	28-02-1996
		JP 62503034 T	03-12-1987
		JP 2002220348 A	09-08-2002
		LV 11981 A	20-03-1998
		LV 11981 B	20-06-1998
		SG 43886 A1	14-11-1997
		WO 8606605 A1	20-11-1986
